



# 第七讲

## 心血管系统药临床评价与合理用药

基础医学院药理学系

张卫国 教授



# 高血压病 的临床药物治疗



# 思考讨论题

- ❖ 目前你们所知的抗高血压药物临床应用情况如何？
- ❖ 怎样治疗才是合理应用？
- ❖ 每一个药物的主要特点是如何了解的？



# 概述

❖ 高血压病是临床常见病症，其发病率较高。除少数为继发性高血压症外，绝大多数属于原发性高血压。发病原因不清，可与多种因素影响有关，如遗传、外界环境的改变、个体生活习惯等。

➤ 遗传因素：多基因遗传

➤ 体重因素： $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身高(m}^2\text{)}$

➤ 营养因素：高盐、过多的饱和脂肪酸、酗酒、吸烟

➤ 精神、心理因素：白大衣效应



# 概述

## 抗高血压非药物治疗

内容	目标	SBP下降范围
减少钠的摄入	每人每天食盐 < 6g	2~8mmHg
体育运动	强度：中等，每周3~5次， 每次30分钟	4~9mmHg
合理膳食	营养均衡	8~14mmHg
控制体重	腰围 男性 < 90cm，女性 < 85cm ) BMI < 24kg/m <sup>2</sup> )	5~20mmHg/10kg
戒烟	彻底戒烟，避免被动吸烟	
控制饮酒	每天白酒 < 50ml,葡萄酒 < 100ml，啤酒 < 300ml	

# 概述

## 流行病学特点

“三高”

患病率高

病死率高

残疾率高

“三低”

知晓率低

治疗率低

控制率低

❖ 高血压状态可增加心脏的后负荷，引起心肌肥厚与心力衰竭，造成小动脉内皮损伤、内膜增厚变窄，使血压进一步升高，最终导致脑、心、肾的损害，为脑卒中和冠心病等的危险因素。



# 概述

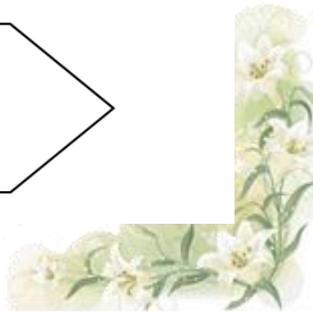
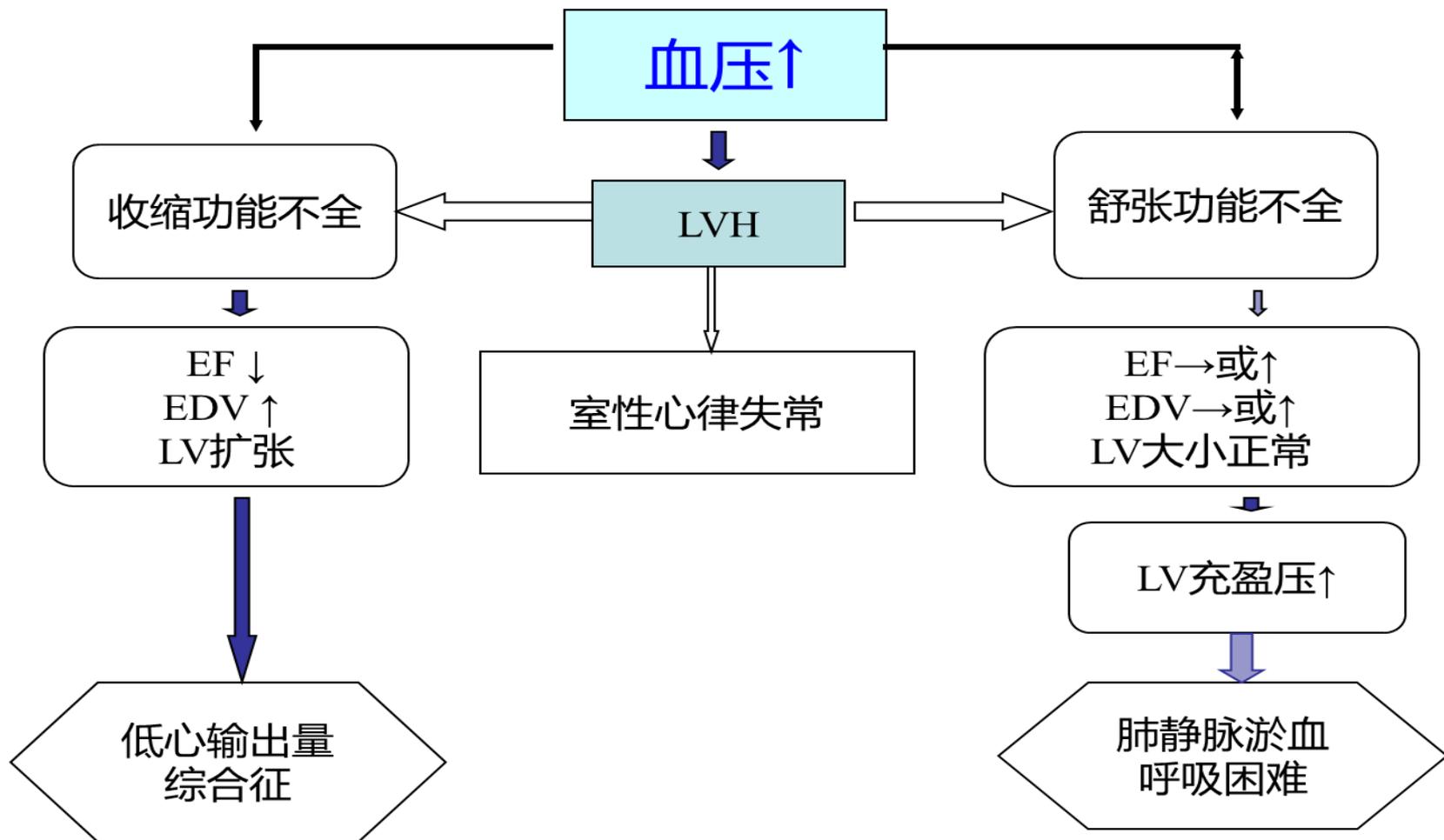
## 流行病学特点

- 欧美20%
- 1959年高血压发病率为5.11%
- 1979年高血压发病率为7.73%
- 1991年高血压发病率为11.88%
- 2002年高血压发病率为18.8%
- 2002年高血压绝对数： $\geq 1.6$ 亿
- 2006年高血压绝对数：2亿
- 从南到北递增、沿海高于内地、城市高于农村
- 藏族、蒙古族和朝鲜族发病率高



# 概述

## 高血压与左室肥厚



# 概述

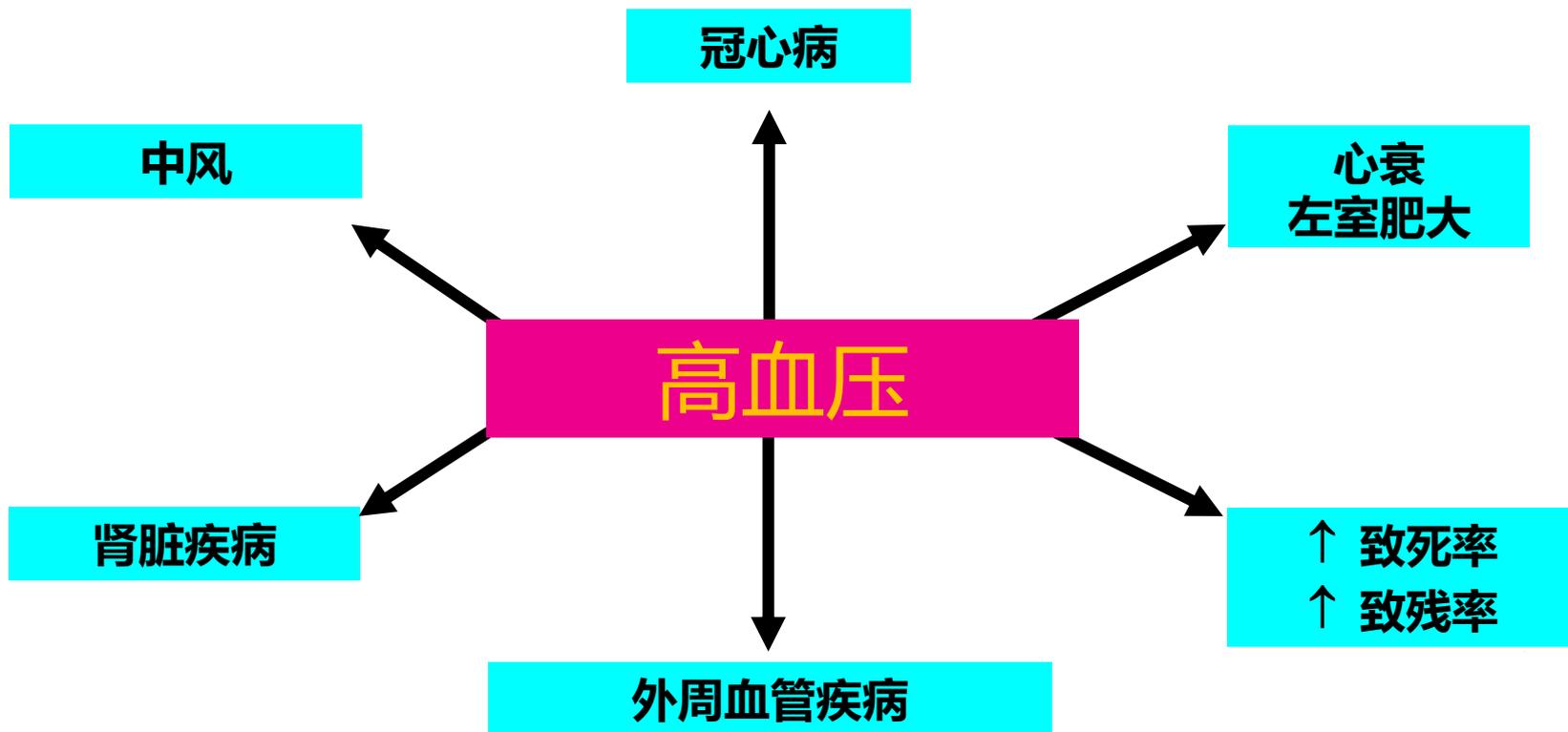
## 高血压与死因构成

- 心脑血管病成为中国人首位死因，高血压是第一危险因素
- 2004 年我国城市人口心脑血管疾病死亡率为200/10万人，农村为142/10万人，分别占死亡构成的 37%和 28%；居死亡原因首位
- 最近发表的我国 $\geq 40$  岁17万人群8年（1239191人-年）随访结果表明，总死亡20033 人，总死亡率为1345.2/10万人/年
- 前三位死亡的原因（死亡率/10 万人/年）分别为心脏病（296.3）、恶性肿瘤（293.3）、脑血管病（276.9）。总死亡的危险因素第一位是高血压（相对危险：RR=1.48），此后是吸烟（RR = 1.23）和缺乏体力活动（RR=1.20）。心脏病占总死亡的 23.1%，恶性肿瘤占 22.3%，脑血管病占 21.3%。心脑血管病合并占总死亡的 44.4%



# 概述

高血压及其并发症降低患者的生活质量



# 高血压病治疗目标

1. 是否有保护心脏的作用；
2. 是否能逆转左室肥厚；
3. 是否能减轻动脉硬化；
4. 是否控制其他血管危险因素；
5. 是否减少副作用及提高生活质量。



# 抗高血压药分类

1. 血管紧张素 I 转化酶抑制剂：卡托普利 依那普利 贝那普利  
血管紧张素 II 受体阻断药：洛沙坦 缬沙坦
2. 钙拮抗药：硝苯地平 氨氯地平
3.  $\beta$ 受体阻断药：普萘洛尔 美托洛尔
4. 利尿药：氢氯噻嗪 呋塞米 吲哚帕胺
5. 交感神经抑制药
  - ▶ 中枢性降压药：可乐定 甲基多巴
  - ▶ 神经节阻断药：美加明
  - ▶ 交感神经末梢抑制药：利血平
  - ▶ 交感神经受体阻断药
    - $\alpha_1$ 受体阻断药：哌唑嗪
    - $\alpha_1\beta$ 受体阻断药：拉贝洛尔 卡维地洛
6. 血管扩张药：肼屈嗪 硝普钠 吡那地尔 米诺地尔



# 常用代表药物

## 血管紧张素 I 转换酶抑制剂 (ACEI) 和 ARB

❖ ACEI能安全有效地降低血压，目前种类较多。其对降低心力衰竭患者发生率及死亡率、延缓胰岛素依赖型糖尿病患者肾损害的进展尤其有蛋白尿时特别有效。



# ACEI与危险因素控制(一)

## ABCD

- ❖ 随机 双盲 安慰剂对照(正常血压者) 平行
- ❖ 依那普利 尼索地平
- ❖ 950人 随访5年
- ❖ 结果：高血压患者依那普利与尼索地平治疗血压、血糖和血脂控制水平相似，但前者致死及非致死性心梗发生明显低于后者。

## FACET

- ❖ 随机 开放 平行 Fasinopril 氨氯地平
- ❖ 380人 随访3.5年
- ❖ 结果：1. 两组均有效降压；血糖、血TCHO、HDL、糖化血红蛋白及空腹胰岛素水平无显著差异；2. Fasinopril组急性心梗、脑卒中和心绞痛住院的联合终点明显低于氨氯地平组。



# ACEI与危险因素控制(二)

## CAPPP

- ❖ 随机 开放 平行 盲终点 卡托普利 传统治疗
- ❖ 10985人 随访平均6.1年
- ❖ 结果：卡托普利组心血管死亡率低于传统治疗组，而脑卒中发生率高于后者，两组心梗率相似。三个终点联合发生率两组相似。

## UKPDS

- ❖ 随机 开放 阶层分析 卡托普利 阿替洛尔
- ❖ 4209人 随访中数11.1年
- ❖ 结果：强化血压控制可明显降低糖尿病相关的死亡、终点事件和卒中危险；可降低心梗、心衰、猝死及所有大血管疾病的危险。两种药物治疗效果相同。



# JNC7—美国高血压预防、监测、评估和治疗委员会

## 唯有ACEI拥有全部6个强制性适应证

强制性适应证	利尿剂	$\beta$ 阻滞剂	<b>ACEI</b>	ARB	CCB	醛固酮拮抗剂
心力衰竭	●	●	●	●		●
心肌梗死后		●	●			●
冠心病高危因素	●	●	●		●	
糖尿病	●	●	●	●	●	
慢性肾病			●	●		
预防中风复发	●		●			



# 肾素-血管紧张素系统 (RAS)

## ❖组织 (RAS)

心脏

血管壁

肾脏

中枢神经

肾上腺

## ❖AT1

小动脉平滑肌收缩

肾上腺球状带分泌醛

固酮增加

去甲肾上腺素增加

# 肾素-血管紧张素系统 (RAS)

## 循环RAS

短时间作用

15%

血管收缩反应

水、钠重吸收

正性变力及心律失常

## 组织RAS

长期作用

85%

心肌肥厚

血管壁增生

肾小球内高压



# 肾素-血管紧张素系统 (RAS)

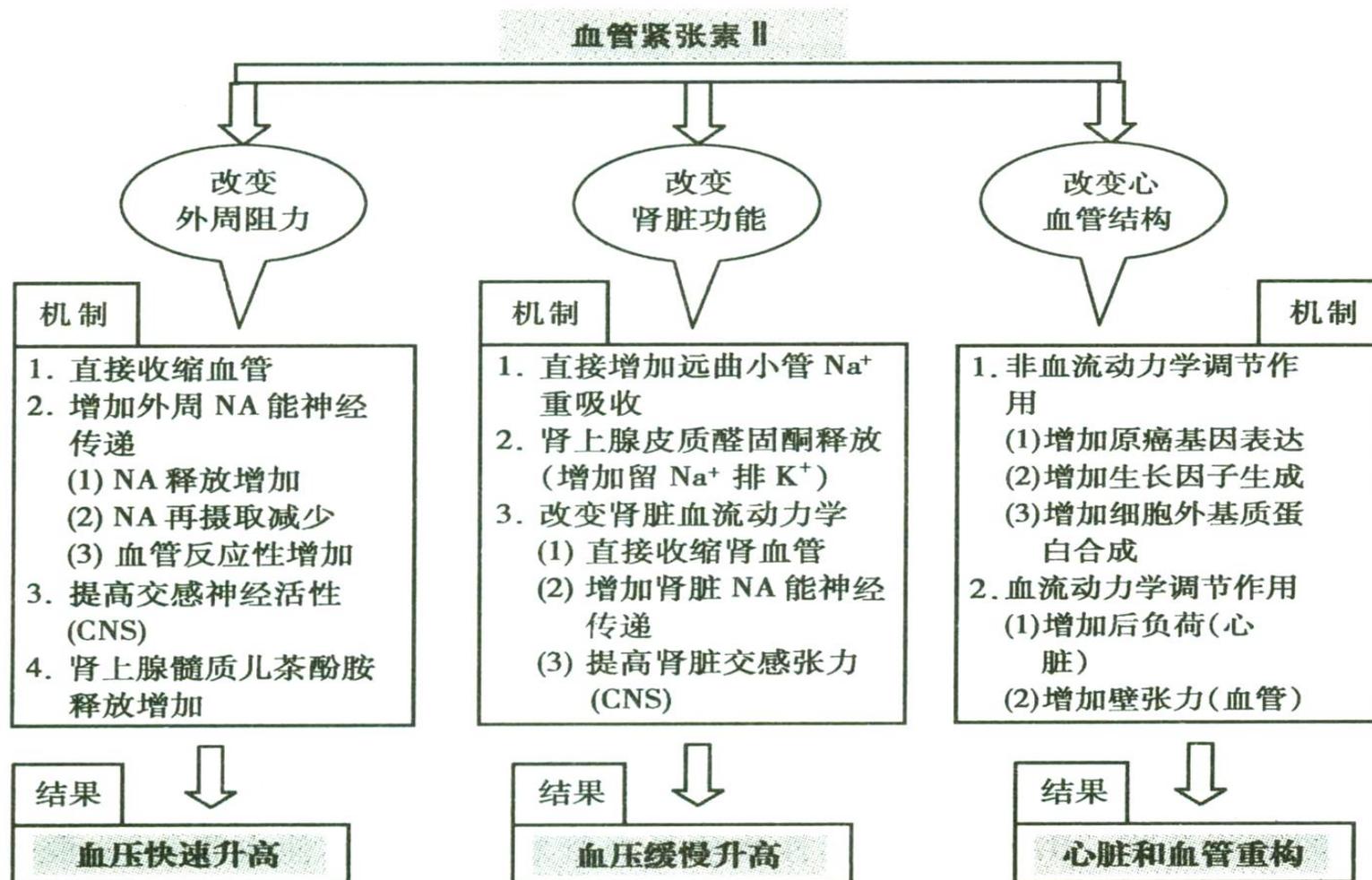


图 14 - 3 血管紧张素 II 的 3 个主要作用和其调节机制

# ACEI与心室重构

## SAVE

- ❖随机 双盲 安慰剂对照 卡托普利 2231人 随访42个月(24-60个月)
- ❖结果：卡托普利组总死亡危险降低19%；心梗复发危险降低25%；由于心梗复发的死亡降低32%

## AIRE

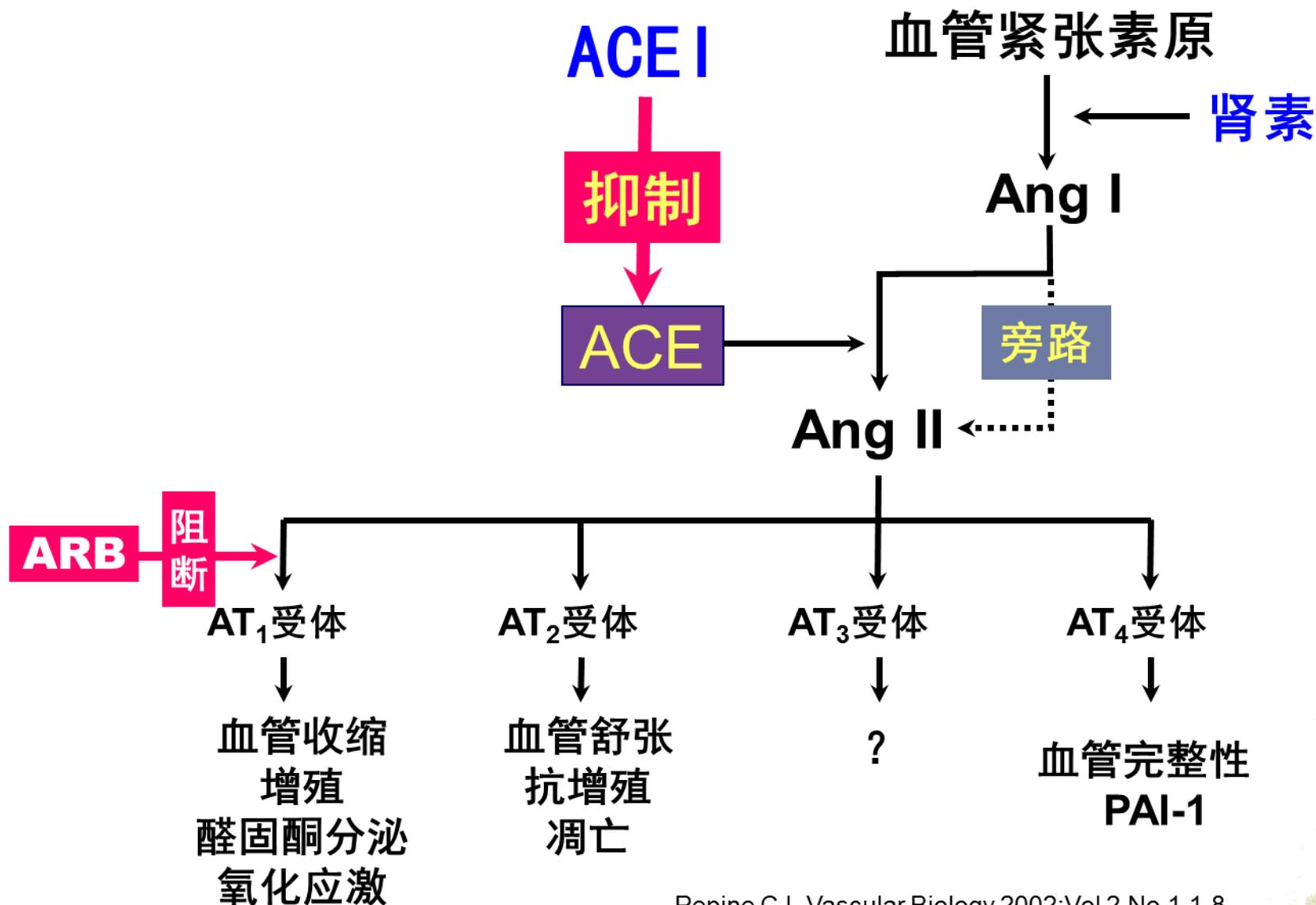
- ❖随机 双盲 安慰剂对照 平行 雷米普利 2006人 随访15个月(>6个月)
- ❖结果：雷米普利组总死亡危险降低27%；猝死危险降低30%；由于心衰的死亡降低18%

## TRACE

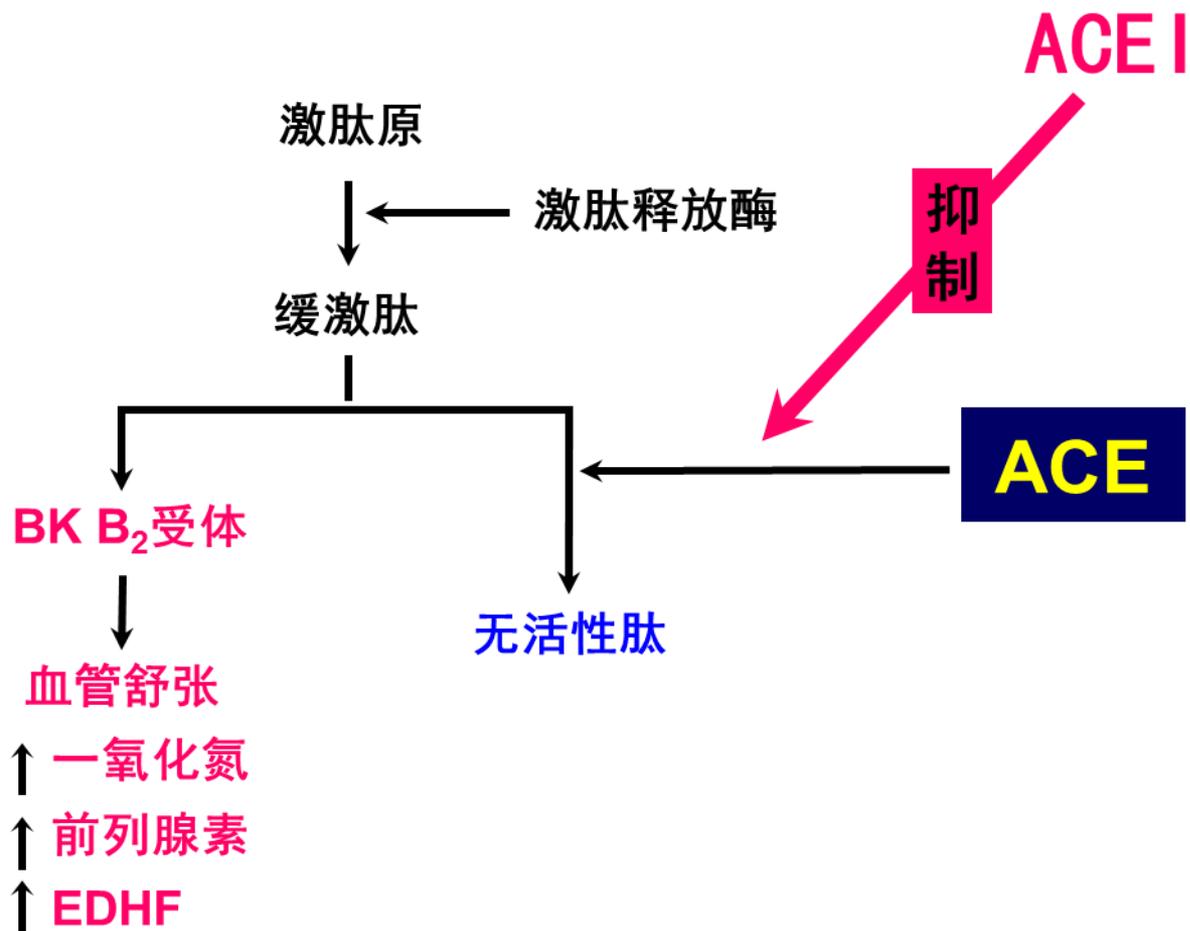
- ❖安慰剂对照 Trandolapril 1749人 随访24-50个月
- ❖结果：Trandolapril 降低心血管死亡、猝死和心衰进展的危险，相对危险度分别为0.75，0.76和0.71



# RAS系统及药物阻断途径



# 激肽释放酶-激肽系统



# 血管紧张素 I 转换酶抑制剂 (ACEI) 和 ARB

## 降压机制

❖通过抑制血管紧张素 I 转换酶活性，减少 II 的形成而发挥作用。

1. 抑制循环中的RAAS活性，使心脏的外周阻力降低，动脉血压降低；
2. 抑制心肌和血管平滑肌局部组织中的RAAS活性，减少 II 对组织细胞的激活作用；
3. 抑制缓激肽的降解，促进舒张血管的物质释放（如前列腺素、一氧化氮等），降低血压。



# 血管紧张素 I 转换酶抑制剂 (ACEI) 和 ARB

## 降压特点

1. 降压作用快而强；
2. 可口服，短期或较长期应用均有较强的降压作用；
3. 降压作用谱广，对肾素型及高肾素型高血压疗效佳；
4. 能逆转心室肥厚；
5. 副作用小，不增快心率、不引起直立性低血压；
6. 能改善心脏功能及肾血流量，不导致水钠潴留，对糖、脂代谢无不良作用，能改善胰岛素抵抗。



# 血管紧张素 I 转换酶抑制剂 (ACEI) 和 ARB

## 不良反应

- ❖ 用药期间可见咳嗽、皮疹、味觉异常、高血钾等反应。这些反应是该类药物特有的反应。
- ❖ 剂量过大还可见低血压、严重的血管神经性水肿、蛋白尿等。



# 血管紧张素 I 转换酶抑制剂 (ACEI) 和 ARB

## 贝那普利

1. 为不含巯基的强效ACEI；
2. 在机体肝脏转变为有活性的贝那普利拉而发挥抑制血管紧张素 I 转化酶作用；
3. 作用维持时间长，5-10mg,q d；
4. 不良反应较少，化构不含巯基。但可见干咳、头晕等。



# 血管紧张素 I 转换酶抑制剂 (ACEI) 和 ARB

## 氯沙坦

1. 为血管紧张素 II 受体  $AT_1$  亚型拮抗药，阻止 II 与受体的结合，产生松弛血管平滑肌，扩张血管；增加肾盐和水的排泄、减少血容量而降低血压作用。
2. 口服吸收好，进食不影响其生物利用度。
3. 适用于各型高血压患者。
4. 不良反应较 ACEI 少见。



# 钙拮抗药

- ❖可选择性阻断心肌、血管平滑肌细胞膜上的钙通道，阻滞外钙内流，使兴奋性降低，导致心肌收缩力降低、血管扩张。
- ❖常用的药物有二氢吡啶类 如硝苯地平、尼群地平、氨氯地平等。主要是扩张血管（小动脉）降低外周阻力，血压降低。还可扩张冠脉，增加冠脉流量，解除冠脉痉挛产生抗心肌缺血作用。
- ❖现常用药物以长效制剂为主。如硝苯地平控释剂、氨氯地平等。



# 钙拮抗药

## 氨氯地平 (amlodipine)

1. 口服给药，吸收缓慢而生物利用度高；在体内维持长，于肝脏代谢后经肾脏排出。q.d.
2. 平稳降压，较少产生波动性。
3. 长期应用可减少高血压的并发症的发生，对心肌肥厚有选择性抑制作用。
4. 不产生干扰脂质、血糖代谢作用。



# $\beta$ 受体阻断药

❖  $\beta$ 受体阻断药降压安全、有效、价格便宜。大规模临床实验表明，它可减少冠心病事件发生，对心梗具有二级预防作用。单用或联合用药均可以，可与利尿剂、钙拮抗剂及ACEI合用。

❖ 常用代表药有三代：普萘洛尔、美托洛尔、卡维地洛等



# $\beta$ 受体阻断药

## 降压机制

1. 改变中枢性血压调节机制产生降血压作用；
2. 阻断心脏 $\beta$ 受体从而降低心输出量；
3. 阻断肾脏 $\beta$ 受体减少肾素的释放量，抑制RAAS活性；
4. 阻断突触前膜 $\beta_2$ 受体，从而减少交感递质的释放



# $\beta$ 受体阻断药

## 临床应用

- ❖对年轻高血压患者、心输出量及肾素活性偏高者疗效好；对心肌梗死患者、高血压伴有心绞痛者疗效更佳单用、合用。其优点为不引起体位性低血压。
- ❖从小剂量开始应用，根据临床表现的变化随时调整剂量；注意个体差异（ $\beta$ 受体阻断药存在快、慢代谢类型）；不同患者选择不同药物治疗。

## 不良反应

- ❖应用时一般副作用为眩晕、疲倦、嗜睡等，还可见心动过缓、房室传导阻滞，诱发急性心衰或支气管哮喘。长期大剂量使用可对脂代谢产生影响，使HDL降低。



# $\beta$ 受体阻断药

卡维地洛  $\alpha_1$ 受体和 $\beta$ 受体阻断药

1. 外周血管阻力：降低
2. 心输出量：不变或增加
3. 脂质代谢：无作用
4. 胰岛素敏感性：无作用
5. 肾血流和肾小球滤过率：不变或升高



# 利尿药

## ——噻嗪类常用

### 降压机制

1. 通过利尿排钠，减少血容量而发挥作用；
2. 排钠后可使血管平滑肌对收缩血管物质的反应性降低；
3. 排钠后可使血管平滑肌细胞内钙减少而表现松弛；
4. 排钠后可使血管内皮细胞释放前列腺素、一氧化氮等舒张物质。



# 利尿药

## 临床应用

❖抗高血压应用以小剂量开始 ( 6.25-12.5mg/d)即可取得满意疗效。

亦可与其他药物合用增强抗高血压的疗效。小于25mg/d , 较少影响糖耐量与血脂代谢。

❖适用于轻度高血压患者的初步用药、老年人、肺部有疾患者、高血压伴有心衰者。



# 利尿药

## 不良反应

❖大剂量或长期应用可引起低血钾、高尿酸血症；血清胆固醇、甘油三酯增高及高密度脂蛋白降低；糖耐量降低等不良反应。

## 长期应用注意事项

❖服药期间注意检查血液电解质含量；补钾；可采用隔日或用药3-4日停药3-4日的间歇疗法。痛风患者、血糖异常者、肾功能低下者不宜选用。



# 利尿药

## 保钾利尿药：螺内酯

❖ 该类药的优点有降压时不引起低血钾、高血糖及不影响血脂。常与其他药物合用发挥作用。长期小剂量应用可拮抗醛固酮对心血管的增殖作用，改善高血压患者的心血管病症状，减少并发症发生。



# 其他类

## $\alpha_1$ 受体阻断药：哌唑嗪

1. 口服吸收好，生物利用度高，作用快而持久；
2. 降压作用较强，适用于不同病因的高血压治疗；
3. 降压时可降低血清总胆固醇和LDL、VLDL，升高HDL，故有利于高血压伴有动脉粥样硬化的治疗。
4. 首次用药时应注意剂量，因可引起体位性低血压。



# 其他类

## 钾通道开放剂：吡那地尔

1. 口服给药，在肝脏代谢，作用快而短暂，长期用药无蓄积。现临床多用控释剂延长药物作用时间。
2. 选择性作用于血管平滑肌细胞，开放胞膜上的钾通道，促钾外流，胞膜超极化使平滑肌松弛而扩张血管，降低外周阻力；降压效应与基础血压有关，即血压越高，降压作用越明显。
3. 临床适用于轻、中度高血压病患者，与利尿药、 $\beta$ 受体阻断药合用，能提高疗效、减少不良反应。



# 抗高血压药的合理应用

- ❖ 个体化选药
- ❖ 联合用药
- ❖ 避免或减少不良反应
- ❖ 保护靶器官
- ❖ 平稳持久降压



# 抗高血压药物的个性化选药

不同状况	适用	不适用
慢性心力衰竭	ACEI，利尿药，哌唑嗪	$\beta$ 阻断药，利血平，钙拮抗药
心绞痛	$\beta$ 阻断药，钙拮抗药，ACEI	胍苯达嗪
老年人	利尿药，可乐定，钙拮抗药	$\beta$ 阻断药
青壮年	$\beta$ 阻断药，可乐定，哌唑嗪	利尿药
糖尿病	ACEI，可乐定，哌唑嗪	$\beta$ 阻断药，利尿药
哮喘及慢性肺疾患	钙拮抗药，利尿药，ACEI	$\beta$ 阻断药
孕妇	可乐定，利尿药，胍苯达嗪	$\beta$ 阻断药，ACEI
抑郁患者	哌唑嗪，ACEI	利血平
肾功能不全者	可乐定，硝苯地平，ACEI，呋塞米	噻嗪类利尿药
高血脂	哌唑嗪，可乐定，ACEI	利尿药， $\beta$ 阻断药

# 抗高血压药的联合用药

- 一、两药合用 各自剂量应减少
- 二、同类药不宜联用 尤其是作用机制相似的药物
- 三、复方降压药 适合轻度高血压者，依从性好
- 四、联合用药的治疗方案：
  1. 利尿药和 $\beta$ 受体阻断药；
  2. 利尿药和ACEI或ARB；
  3. 钙拮抗药（二氢吡啶类）和 $\beta$ 受体阻断药；
  4. 钙拮抗药和ACEI；
  5.  $\alpha_1$ 受体阻断药和 $\beta$ 受体阻断药。



# 靶细胞保护和平稳降压

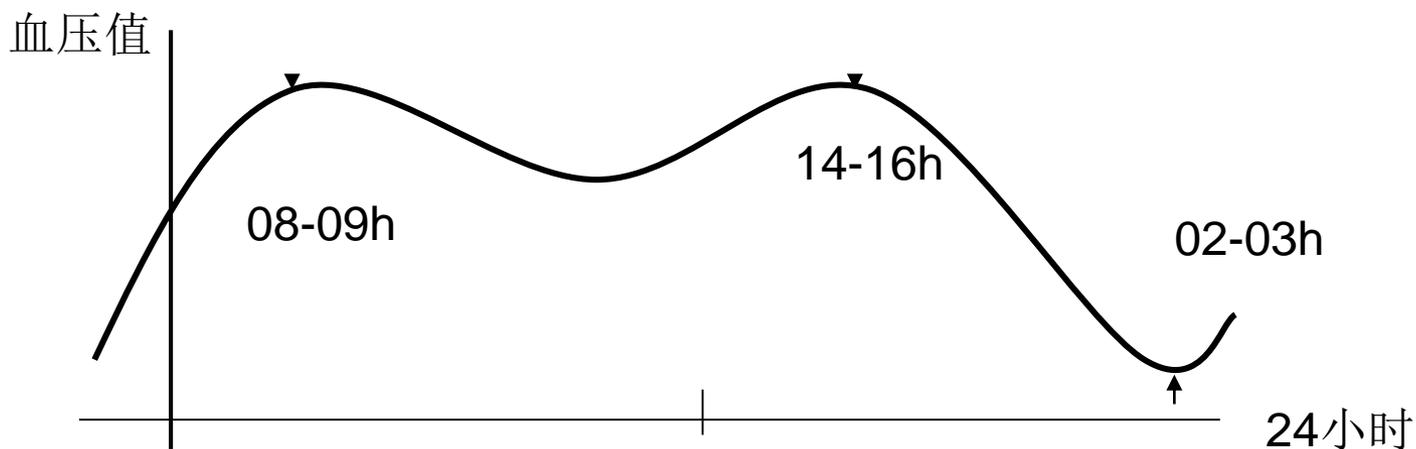
## 靶细胞保护

❖ 逆转心室肥厚（ACEI和长效钙拮抗药）、肾脏保护作用，如抑制肾小球肥大、抑制肾小球系膜细胞增生、减少肾小球系膜间质生成、调整内皮功能失调等（ACEI、ARB和长效钙拮抗药）。

## 平稳降压

❖ 起效平稳、减少血压的波动性、长效。

血压的波动示意图(两峰一谷)



# 参考文献

- ❖ 苏定冯主编，心血管药理学，科学出版社，北京 2002年



# 心力衰竭的临床用药



# 思考讨论题

❖为什么作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物是目前治疗心力衰竭的一线药？

❖ $\beta$ 受体阻断药治疗心力衰竭作用特点及机制是什么？临床应用应注意哪些方面？



# 定义

❖心力衰竭是指心脏在适当的静脉回流情况下，由于心肌的收缩和舒张功能障碍，导致心输出量不够而引起全身组织细胞缺血缺氧的临床综合征，是各种心脏病的终末阶段。心力衰竭也称为泵衰。其病情复杂，预后不良。病情严重者一年内病死率高达50%以上，病死者中约有一半为心律失常所致的猝死，另一半死于进行性泵功能衰竭。

❖临床上（NYHA）可分为四级三度。



# 慢性心衰心功能分级

心NYHA (1928) :

- 简便易行，依据症状和主诉，较主观
- NYHA分级允许分级之间互相转换

ACC/AHA (2001): 美国心脏病学会和美国心脏协会

- 分级法依据心脏结构功能和疾病演变情况，更客观
- ACC/AHA分级之间不可逆转



# 慢性心衰心功能分级

## ACC/AHA 分级标准

- ❖ A阶段：有HF高危因素（如高血压、冠心病、糖尿病等），但无结构性心脏病或心衰症状
- ❖ B阶段：有结构性心脏病（包括左室肥厚、左室重构和心室扩张等），但无心衰症状或体征
- ❖ C阶段：有结构性心脏病，当前或既往有心衰症状
- ❖ D阶段：终末期心衰



# CHF流行病学

## 中国

- ❖ 总患病率为 0.9%
- 女性 ( 1.0% ) > 男性 ( 0.7% )
- 城市 ( 1.4% ) > 农村 ( 0.5% )
- 北方 ( 1.1% ) > 南方 ( 0.8% )
- ❖ 死因：泵衰竭 ( 59% ) ，心律失常13% ， 猝死13%
- ❖ 心衰基础病由以前的风心病为主  
近年转为冠心病、高血压为主

## 美国

- ❖ 500万人已被诊断患心衰，每年还新增55万心衰病例
- ❖ 65岁以上人群中：6-10%
- ❖ 过去的40年间，心衰引起死亡人数6倍
- ❖ 死因：猝死 ( 40% -50% )



# CHF流行病学

- ❖ 在20世纪90年代中后期，证实心衰发生、发展的根本原因与神经内分泌被长期激活所导致的心室重构有关。神经内分泌的激活，能在短期内维持循环及重要器官的血液灌注，对心功能起一定的代偿作用，但过度的激活却加速了心衰的进展，使心室重构持续进行，终致心衰。

# 心力衰竭治疗的进展 (1)

## ❖ 第一阶段（解剖学阶段）

- 20世纪70年代以前
- 认识形成心衰的疾病
- 心衰是心肌收缩功能不足所致
- 治疗：强心药（洋地黄）和利尿

## ❖ 第二阶段（血流动力学阶段）

- 20世纪70年代至90年代
- 认识心衰的血流动力学机制
- 心衰中前后负荷的作用
- 治疗：血管扩张剂和非洋地黄正性肌力药物



# 心力衰竭治疗的进展 (2)

## ❖ 第三阶段 (神经体液阶段)

- 20世纪90年代以后
- 认识自主神经系统在心衰中的作用
- 认识RAS系统在心衰中的作用
- 认识许多新的内分泌因子
- 认识到心衰的代偿因素的持续存在会走向反面，成为预后的不利因素
- 治疗：对ACEI治疗心衰的重新认识， $\beta$ -阻滞剂的临床应用

## ❖ 第四阶段 (分子生物学阶段?)

- 基因在心衰中的改变
- 基因治疗? 心肌细胞移植?



# 心衰时的全身组织变化

1. 交感神经活性增加：早期代偿代谢对机体有利，后期可加重心衰。
2. RAAS活性变化：同上；后期可导致心衰恶化。 I  $\rightarrow$  II  $\rightarrow$  AT1心肌肥厚。
3. 心肌的 $\beta$ 受体密度变化： $\beta$ 受体向下调节，反应性下降。



# 药物分类

## ❖改善心肌肥厚的药物

➤ACEI

➤ $\beta$ 受体阻断药

## ❖减少心负荷的药物

➤利尿药

➤血管平滑肌舒张药

## ❖增强心收缩功能的药物

➤强心苷类

➤非苷类强心药



# 心衰治疗

## ❖传统的心衰常规治疗

强心、利尿、扩血管

## ❖新的“常规治疗”

ACE抑制剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、利尿剂、有时加用地高辛



# 心衰治疗

## ❖ 标准治疗的药物

- 利尿剂
- ACE抑制剂
- $\beta$ 受体阻滞剂
- 地高辛

## ❖ 1~3联合应用，或1~4联合应用

## ❖ 新的标准治疗或常规治疗

ACE抑制剂加或不加利尿剂；病情稳定的 NYHA II、III、IV 级患者，加用 $\beta$ 阻滞剂；症状不能控制者加用地高辛



# 心衰治疗

## ❖利尿剂

有液体潴留的全部心衰患者

## ❖ACE抑制剂

全部心衰患者，除非有禁忌症

## ❖ $\beta$ 受体阻滞剂

无液体潴留、病情稳定的全部心衰患者，除非有禁忌症

## ❖地高辛

为缓解症状时加用



# 血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）

- ❖ 自上世纪80年代以来，ACEI主要用于高血压的治疗，近20年来发现ACEI除具有扩张血管作用外，还可缓解心力衰竭症状，改善预后，降低心力衰竭的死亡率，并可逆转心肌肥厚、心室重构及抑制心肌纤维化。
- ❖ 常用药物有：卡托普利、依那普利等。



# 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)

## 39个试验结果总结

❖ 迄今为止39个应用ACE抑制剂治疗心衰的临床试验

8308例心衰，1361例死亡，不包括心肌梗死后患者。所有入选患者均为慢性收缩性心力衰竭， $EF < 35 \sim 45\%$ ，在利尿剂基础上加用ACE抑制剂；并用或不用地高辛。

❖ 结果：都能改善临床情况

对轻、中、重度心衰均有效，使死亡的危险性下降24%(95%可信限13~33%)，亚组分析进一步表明ACE抑制剂能延缓心室重塑，防止心室扩大的发展，包括无症状性心衰患者。



# 血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）

- ❖所有心衰患者(包括NYHA I级无症状患者)均应给予ACEI治疗，除非有禁忌症或不能耐受。
- ❖ACE抑制剂必需无限期的持续应用。
- ❖根据临床试验结果，建议应用较大剂量。



# 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)

## 作用特点及机制

### 1. 降压及治疗心衰作用

通过抑制血液循环及局部组织中的Ang II的形成，降低血浆及组织（心脏、血管和血管内皮等）中的Ang II含量，从而减少醛固酮的释放，减轻水钠潴留，增加心输出量。

### 2. 改善血流动力学的作用

通过扩张动静脉，主要是动脉扩张明显，降低心脏前后负荷，改善心功能；并能扩张冠脉，增加冠脉流量，保护缺血心肌，明显改善心脏舒张功能。



# 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)

## 作用特点及机制

3. 抑制Ang II所致的心力衰竭的心肌肥厚和心室重构、通过抑制心血管系统原癌基因c-fos、c-jun、c-myc的异常表达，明显改善心功能，降低死亡率。
4. 保护血管内皮和抗动脉粥样硬化作用。



# $\beta$ 受体阻断药

❖ 上世纪70年代中期，已有人对急性心肌梗死并发心力衰竭的患者，慎重使用美托洛尔，发现可使患者心率减慢、肺瘀血症状减轻，呼吸困难得以改善。

- ❖ 适用于：
1. 病情稳定的全部心衰患者，除非有禁忌症
  2. 无液体潴留、近期内未静脉应用正性肌力药的  
NYHA IV 级心衰患者
  3. 近期心肌梗死的患者



# $\beta$ 受体阻断药

## $\beta$ 受体阻断药开始治疗指证

- ❖ 临床症状稳定
- ❖ 有基本的药物治疗
- ❖ 没有肺淤血，腹水或周围水肿
- ❖ 收缩压  $> 90\text{mmHg}$
- ❖ 没有血流动力学意义的心律失常，心动过缓



# $\beta$ 受体阻断药

## $\beta$ 受体阻滞剂应用时的监测 (1)

### ❖低血压

特别是有 $\alpha$ 受体阻滞作用的阻滞剂易于发生，一般在首剂或加量的24~48小时内发生

### ❖处理要点

将ACEI或扩血管剂减量

将ACEI或扩血管剂与 $\beta$ 受体阻滞剂在每日不同时间应用

一般不将利尿剂减量



# $\beta$ 受体阻断药

## $\beta$ 受体阻滞剂应用时的监测 (2)

### ❖ 体液潴留和心力衰竭恶化

常在起始治疗3~5天体重增加，如不处理，1~2周后常致心力衰竭恶化

### ❖ 处理要点

应告知患者每日称体重，如有增加，应加大利尿剂用量



# $\beta$ 受体阻断药

## $\beta$ 受体阻滞剂应用时的监测 (3)

### ❖心动过缓和房室阻滞

与 $\beta$ 受体阻滞剂大小成正比，如心率小于55次/分，或出现二度、三度房室传导阻滞

### ❖处理要点

应将 $\beta$ 受体阻滞剂剂量或停用



# $\beta$ 受体阻断药

## 作用机制

### 1. 上调 $\beta$ 受体数目

通过对心肌 $\beta$ 受体的作用，使 $\beta$ 受体免受儿茶酚胺的兴奋，增加 $\beta$ 受体密度与敏感性；同时还可拮抗心外交感神经对血管的兴奋作用，恢复心血管的活性。

### 2. 心肌 $\beta$ 受体阻断

可减慢心率，降低心肌作功的氧耗量，延长心脏舒张期增加冠脉灌流量，从而改善心脏舒缩功能。



# $\beta$ 受体阻断药

## 作用机制

### 3. 抑制RAAS活性

肾脏 $\beta$ 受体阻断，肾素释放减少，从而降低血管紧张素水平、减少醛固酮的分泌，使衰竭心脏的前后负荷降低。

### 4. 抑制心传导组织的节律

防止心力衰竭时的心律失常发生，减少心脏猝死的死亡率。

### 5. $\beta$ 受体阻断

有利于抑制心力衰竭中过高的儿茶酚胺对 $\beta$ 受体的持续兴奋，从而有效抑制心肌细胞凋亡和心肌重构。



# $\beta$ 受体阻断药

## 应用与临床评价

1. 适应症：宜从小剂量逐步递增开始应用。

(1) 扩张型心肌病伴心力衰竭；

(2) 冠心病心绞痛伴心力衰竭；

(3) 风心病心力衰竭伴交感神经亢进者。

2. 禁忌症：

(1) 严重心力衰竭；

(2) 重度窦性心动过缓者及有病窦综合症者；

(3) 高度房室传导阻滞者。



# $\beta$ 受体阻断药

## 卡维地洛（金络）

❖比第二代 $\beta$ 受体阻滞的保护作用更全面、更完善

——卡维地洛能全面阻滞 $\alpha_1$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 三种受体，降低心脏肾上腺素能活性，保护心肌，而美托洛尔仅能阻滞 $\beta_1$ 受体

——卡维地洛具有血管扩张活性，不会产生心肌过度抑制，还可代偿心肌功能

——卡维地洛独具抗氧化作用、逆转左室肥厚和血管重构作用



# $\beta$ 受体阻断药

## $\beta$ -受体阻滞剂在心衰中的应用情况

- ❖ Waagstein于1975年第一次报告在7例病人中普萘洛尔静注改善心衰的症状
- ❖ Ikram于1981年第一次进行了双盲交叉试验,观察扩张性心肌病中 $\beta$ -阻滞剂治疗的经验
- ❖ 80年代初,在B-HAT试验中,首次观察到急性心肌梗死伴心衰的患者中普萘洛尔可减少死亡率和猝死率



# $\beta$ 受体阻断药

## BHAT试验 (一)

- ❖目的：急性心肌梗塞后常规服用普萘洛尔  
是否可明显降低死亡率
- ❖方法：3837例心肌梗塞后5-21天随机分为  
普萘洛尔组和安慰剂组  
随访27个月  
普萘洛尔剂量：180-240mg/日



# $\beta$ 受体阻断药

## $\beta$ -受体阻滞剂在心衰中的应用情况

- ❖ Waagstein于1993年第一次报告随机双盲安慰剂对照多中心试验——美托洛尔扩张性心肌病试验（MDC）。证实美托洛尔可被很好耐受，用药组生活质量改善，左室射血分数增加但未能减少死亡率。
- ❖ 先后有美托洛尔、比索洛尔、卡维地洛、布新洛尔等进行过临床试验
- ❖ 对死亡率的影响不一
- ❖ 大多数试验证实 $\beta$ -阻滞剂可减少心衰病人猝死



# 卡维地洛

在扩张性心肌病中短期和长期使用卡维地洛对休息和运动时血流动力学、运动能力的作用

Metra M, et al

Am Coll Cardiol 1994 Dec;24(7):1678-87

- ❖ 观察疾病：扩张性心肌病
- ❖ 目的：观察卡维地洛短期和长期的作用
- ❖ 设计：随机，双盲，安慰剂对照
- ❖ 病人：40例扩张性心肌病，已用洋地黄、利尿剂ACEI
- ❖ 随访：4个月
- ❖ 治疗：卡维地洛6.25mg bid开始，逐渐加量至25mg bid或安慰剂



# 卡维地洛

在扩张性心肌病中短期和长期使用卡维地洛对休息和运动时血流动力学、运动能力的作用

## ❖结果

- ①卡组用药8小时后心率、肺动脉压、肺楔压下降
- ②卡组用药4个月后，休息和运动CI、SI、SWI增加，右房压、肺动脉压、肺楔压进一步下降
- ③长期用药后左室EF由 $20 \pm 7\%$ ↑至 $30 \pm 12\%$
- ④长期用药后次极量运动试验、生活质量和NYHA分级均有所改善

## ❖结论

卡维地洛在扩张性心肌病中短期可降低心率、肺动脉压和肺楔压，长期可增加休息和运动收缩功能，改善生活质量，增加运动耐受性



# 卡维地洛

## 卡维地洛治疗心衰的临床试验

❖1995年以来，已有5个大系列随机、安慰剂对照研究，有4个在美国，1个在澳大利亚-新西兰，评价了卡维地洛对1500名心衰患者治疗6~18个月的疗效。大多数患者在接受了利尿剂、ACEI和地高辛的基础上使用卡维地洛，均取得显著疗效。



# $\beta$ -受体阻滞剂在实践中的应用

使用 $\beta$ 受体阻滞剂治疗心衰前的检查项

- ❖ NYHA分级 II-III级症状
- ❖ 正服用利尿剂 + ACE抑制剂
- ❖ 无用药禁忌
- ❖ 无急性内科疾病
- ❖ 无严重钠水潴留的体征



# 卡维地洛

## 副作用

❖血管舒张效应

❖钠水潴留，加重心衰

❖心动过缓和心脏传导阻滞

❖不良反应

——偶有轻度头晕、头痛、和疲乏，易出现在治疗开始时。个别病例可出现情绪抑郁和失眠。

——首次用药后，偶有体位性低血压，表现为头晕、眼前发黑、一过性眩晕。

——有支气管痉挛倾向的病人可能发生呼吸困难或哮喘发作。

——其他不良反应少见



# 卡维地洛

## 用法用量

- ❖ 推荐开始剂量为2.5 ~ 5mg，每天两次
- ❖ 两天后可增加到10mg，每天两次
- ❖ 若两周后，疗效仍不理想，可增加到20mg，每天两次
- ❖ 每日最大剂量不超过40mg

## 注意事项

- ❖ 密切注意血流动力学状态，及时调整临床用药剂量，也可适当地增加ACEI和利尿药剂量，发挥更好地药物作用。



# 强心苷类

❖是治疗心力衰竭的主要药物，具有正性肌力作用，但缺少正性松弛作用。是从植物中提取的有效成份，由特异苷元和糖相结合的选择性加强心肌收缩性能和影响心肌电生理特性的苷类药物。

❖临床常用的品种有洋地黄毒苷、地高辛、去乙酰毛苷、毒毛花苷K。



# 强心苷类

## 药理作用

❖ 选择性增强心肌收缩性能和调节交感神经功能，减慢心率以及降低衰竭心脏氧耗量的作用。

1. 正性肌力作用：加强心肌收缩性能，是直接作用于心肌，使心肌收缩有力而敏捷，收缩期缩短，舒张期延长，增加衰竭心的输出量，并降低衰竭心的总耗氧量。

2. 交感神经活性降低：通过正性肌力作用，改善血流动力学状态，使交感神经张力降低，迷走神经张力则提高。可使心脏的窦房结、房室结受到抑制，窦性心率减慢，房室结传导性减慢。

3. 心脏电生理作用：减慢窦房结和房室结的自律性；延长房室结有效不应期；缩短心房肌的不应期；提高浦氏纤维的自律性。



# 强心苷类

## 药代动力学

❖根据脂溶性不同可有以下特点

(1)分类有慢效类：洋地黄毒苷；

中效类：地高辛；

短效类：去乙酰毛苷、毒毛花苷K。

(2)给药途径 由口服到注射应用；

(3)代谢途径 由在肝脏代谢到以原形肾脏排泄。

(4)维持时间 由长效到短效。



# 强心苷类

## 临床应用

❖心力衰竭：不同病因所引起的心力衰竭药物的应用和效果都有不同，可分为三类。

(1) 适应症：高血压病、心脏瓣膜病、先天性心脏病等。

(2) 相对禁忌症：甲状腺功能亢进、严重贫血、肺源性心脏病等。

(3) 禁忌症：严重心瓣膜病（二尖瓣狭窄兼关闭不全）、心包纤维化（缩窄心）。

❖心律失常

(1) 心房纤颤：通过减慢房室结的传导性，阻止心房过多的冲动到达心室而产生保护心室的作用。

(2) 心房扑动：通过缩短心房肌的不应期，促使心房扑动转为窦性心律。



# 强心苷类

## 不良反应及防治

### ❖不良反应

(1)心脏毒性：可表现各种不同类型的心律失常，如室性早搏、房室传导阻滞、乃至室性纤维颤动。

(2)胃肠道反应：表现厌食、恶心、呕吐、腹泻等。

(3)神经系统症状：常见头痛、头晕、疲倦；还可见色觉障碍（如黄视症、绿视症）等。



# 强心苷类

## 不良反应及防治

### ❖ 诊断与防治

(1) 诊断：用药前后的症状、体征及心电图改变作动态观察，有利于早发现强心苷的毒性反应。亦可进行药物血浓监测。

(2) 防治：结合患者的具体临床表现，制定个体化用药方案是关键。注意测定血钾浓度、肝肾功能的检查。

(3) 治疗：可通过停药、补钾、对症用药来改善（如利多卡因、苯妥英钠、阿托品）



# 血管平滑肌松弛药

❖血管扩张药对心力衰竭的治疗依据有：通过扩张外周血管，降低心脏的前后负荷，改善心功能，降低心脏射血阻力从而增加心输出量。还能降低心肌做功氧耗量改善心功能。

❖常用有药物有：硝酸甘油、硝普钠等。



# 非苷类强心药

- ❖强心双吡啶类：有氨力农、米力农等静脉注射制剂。
- ❖特点：选择性作用于心肌和血管平滑肌的磷酸二酯酶，抑制酶活性，从而增加心肌和血管平滑肌胞内的cAMP含量，产生心肌收缩力增强、血管扩张作用。表现心输出量增加、外周血管阻力降低，改善心功能。
- ❖临床长期应用可引起严重不良反应（如致死）等，现多短期静脉给药应用。



# 心力衰竭的药物治疗原则

- ❖采取综合治疗措施，减少心脏负荷，减少体力活动和精神应激；  
高血压患者应有效控制血压。
- ❖限制钠盐摄入
- ❖首选利尿剂，对各种心衰都适用
- ❖各种药物的正确选用

